

で抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をHPLCで精製することにより表題化合物450mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.68–1.76 (1H, m), 2.34–2.49 (1H, m), 2.57–2.80 (4H, m), 2.91–3.23 (5H, m), 3.60–4.07 (7H, m), 4.42–4.74 (2H, m), 7.54 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=7.8, 0.8\text{ Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=7.8, 0.8\text{ Hz}$).

実施例283

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-フェニル-4-キナゾリニル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ビペラジン3.22gをDMF30mLに溶解し、4-クロロ-2-フェニルキナゾリン3gを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水及びクロロホルムを加え、不溶物を濾去した、濾液の有機層を分け取り、1mol/L塩酸で抽出した。水層に水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより1-(2-フェニル-4-キナゾリニル)ビペラジン2.27gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物1.16g及び参考例12の表題化合物0.901gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-フェニル-4-キナゾリニル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.66gを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物1.66gを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物1.21gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.17–2.38 (1H, m), 2.85–3.18 (3H, m), 3.30–4.90 (16H, m), 7.56–7.

8.0 (4H, m), 8.04 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.53 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 9.16 (1H, brs).

実施例 284

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-2-オキシ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 2.10 g 及び 2-アミノアセトアルデヒドジェチルアセタール 0.984 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 3.57 g を淡黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物 3.56 g 及び N-ベンジルオキシカルボニルグリシン 1.54 g を DMF 30 mL に溶解し、HOBt 1.39 g 及び EDC の塩酸塩 1.61 g を順次加え、室温下 2 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 0.5 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-4-{N-[2-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチル]-N-(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ}-2-ピロリジニルカルボニル]-1-tert-ブトキシカルボニル-1, 3-チアゾリジン 2.77 g を淡褐色油状物として得た。

(3) 上記化合物 2.77 g 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 0.164 g をトルエン 100 mL に溶解し、70℃で7時間加熱した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール 50 mL に溶解し、ギ酸アンモニウム 1.44 g 及び 10% パラジウム/炭素 1.93 g を加え、100℃で2日間加熱し、さらにギ酸アンモニウム 1.44 g 及び 10% パラジウム/炭素 1.93 g を加え、1

0℃で1日間加熱撹拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-オキソ-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン0.237gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物237mg及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.32mLをN-メチル-2-ピロリドン5mLに溶解し、2-クロロ-5-シアノピリジン145mgを加え、80℃で4時間加熱した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン425mgを淡褐色油状物として得た：¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.42 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.93-2.10 (1H, m), 2.43-2.58 (1H, m), 2.94-3.22 (2H, m), 3.43-4.06 (8H, m), 4.24 (2H, s), 4.40-4.92 (3H, m), 5.20-5.38 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=8.9Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.9, 2.1Hz), 8.45 (1H, d, J=2.1Hz)。

(5) 上記化合物422mgを酢酸エチル1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.2mLを加え、室温下18時間撹拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物217mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.86-1.96 (1H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.60-2.75 (1H, m), 3.12 (1H, t, J=6.2Hz), 3.25-4.32 (10H, m), 4.47 (1H, t, J=10.0Hz), 4.55-4.77 (2H, m), 4.95-5.10 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=9.0Hz), 7.93 (1H, d

d, J=9.0, 2.2 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.79 (1H, brs), 10.29 (1H, brs).

実施例 285

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ビリジル)-3-オキシ-1-ビヘラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン
・2塩酸塩の合成

(1) N-(5-シアノ-2-ビリジル)エチレンジアミン10.0g及びトリエチルアミン9.5mLをテトラヒドロフラン300mLに溶解し、氷冷下2-プロモ酢酸エチル6.9mLを加え、室温下で21時間攪拌した。反応液に二炭酸ジ-tert-ブチル14.2mLを加え、さらに室温下で21時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによりN-tert-ブトキシカルボニル-N'-(5-シアノ-2-ビリジル)-N-(エトキシカルボニルメチル)エチレンジアミン17.3gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物17.3gを1, 4-ジオキサン220mLを溶解し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液75mLを加え、室温下で13時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させることによりN-tert-ブトキシカルボニル-N-(カルボキシメチル)-N'-(5-シアノ-2-ビリジル)エチレンジアミン11.7gを白色固体として得た。

(3) 上記化合物3.20g及びトリエチルアミン2.8mLをテトラヒドロフラン60mLに溶解し、HOBt1.84g及びEDCの塩酸塩2.30gを順次加え、室温下6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより4-tert-ブトキシカルボニル-1-(5-シアノ-2-ビリジル)-2-オキシビヘラジン2.34gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物 2.34 g をジクロロメタン 50 mL に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 25 mL を加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(5-シアノ-2-ビリジル)-2-オキソピペラジン 1.02 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 667 mg 及び参考例 12 の表題化合物 901 mg を使い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ビリジル)-3-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 976 mg を白色固体として得た：¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.86-2.02 (1H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.78-4.83 (16H, m), 7.91 (1H, dd, J=8.8, 2.1Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=2.1Hz)。

(6) 上記化合物 972 mg を酢酸エチル 5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 5 mL を加え、室温下 17 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 789 mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.95-2.10 (1H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 3.02-3.45 (5H, m), 3.50-4.15 (8H, m), 4.4-4.8 (3H, m), 8.21 (1H, d, J=8.9Hz), 8.32 (1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 8.87-9.06 (2H, m), 10.61 (1H, brs)。

実施例 286

3-[(2S, 4S)-4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) イソニニコチン酸メチル 0.466 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.89 g を使い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ)-

2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.19 gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 166 mgを用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 132 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.88-2.13 (4H, m), 2.15-2.35 (1H, m), 2.56-2.76 (1H, m), 2.85-3.20 (5H, m), 3.43-4.00 (7H, m), 3.64 (3H, s), 4.47-4.73 (3H, m), 9.20 (1H, brs), 10.70 (1H, brs), 11.98 (1H, brs).

実施例 287

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ニトロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン 625 mg及び参考例 12の表題化合物 606 mgを用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 387 mgを淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 387 mgを用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 240 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.38 (5H, m), 2.90-3.28 (6H, m), 3.51-4.08 (7H, m), 4.48-4.75 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.22 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.20 (1H, brs), 10.60 (1H, brs), 12.07 (1H, brs).

実施例 288

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ピリミジニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-シアノピリジン 50.0 gをメタノール 50 mLに懸濁し、28%ナ

トリウムメトキシドーメタノール溶液 4.14 mL を加えた。室温にて 15 分間攪拌後、塩化アンモニウム 25.7 g を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液にアセトン 200 mL を加え、析出した固体を濾取することにより 4-アミジノビリジン塩酸塩 62.8 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 5.00 g 及び 3-ジメチルアミノ-2-プロペナール 3.18 g をメタノール 30 mL に懸濁し、28% ナトリウムメトキシドーメタノール溶液 13.8 mL を加え、12 時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 4-(2-ビリミジニ)ビリジン 3.45 g を微黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 3.14 g をアセトニトリル 50 mL に溶解し、塩化ベンジル 4.60 mL を加え、16 時間加熱還流した。反応液を 10 mL 程度に濃縮し、ジエチルエーテル 10 mL を加え、析出した固体を濾取することにより 1-ベンジル-4-(2-ビリミジニル)ビリジン塩酸塩 5.61 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 5.50 g をエタノール 20 mL に懸濁し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 1.47 g を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジル-4-(2-ビリミジニル)-1,2,3,6-テトラヒドロビリジン 4.10 g を微黄色固体として得た。

(5) 上記化合物 4.10 g をエタノール 100 mL に溶解し、10% パラジウム炭素 1.10 g の存在下、1 気圧の水素下室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジル-4-(2-ビリミジニル)ピペリジン 3.33 g を無色透明油状物として得た。

(6) 上記化合物 3.33 g をジクロロメタン 25 mL に溶解し、氷冷下クロロ

炭酸-1-クロロエチル 1.70 mL のジクロロメタン 5 mL 溶液を加え、30 分間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール 25 mL に溶解し、1 時間加熱還流した。反応液に 28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 3.40 mL を加え、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 4-(2-ピリミジニル)ピベリジン 1.43 g を褐色油状物として得た。

(7) 上記化合物 1.43 g 及び参考例 12 の表題化合物 2.39 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ピリミジニル)ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 2.30 g を白色固体として得た。

(8) 上記化合物 895 mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 227 mg を微黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.05-2.46 (5H, m), 2.86-3.50 (4H, m), 3.52-4.07 (7H, m), 4.42-4.79 (3H, m), 7.42 (1H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.82 (2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 9.11 (1H, brs), 11.01 (1H, brs), 12.03 (1H, brs) .

実施例 289

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) イソニベコチン酸エチル 51.5 g をテトラヒドロフラン 400 mL 及びピリジン 40 mL に溶解し、クロロ炭酸ベンジル 58.7 g のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液を氷冷下滴下した。氷冷下 1.5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去することにより 1-ベンジルオキシカルボニルイソニベコチン酸エチル 80.4 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 42.8 g をイソプロパノール 300 mL に溶解し、ヒドラジン-水和物 43 mL を加え、10 時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をジイソプロピルエーテル及び水で洗浄することにより 1-ベンジルオキシカルボニルイソニベコチン酸ヒドラジド 23.8 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 3.52 g をテトラヒドロフラン 50 mL 及びピリジン 5 mL に溶解し、氷冷下でプロピオニルクロリド 1.21 mL を加え、4 時間撹拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取した。このものを 1,2-ジメトキシエタン 70 mL に懸濁させ、オキシ塩化リン 1.40 mL を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン 2.29 g を油状物として得た。

(4) 上記化合物 2.29 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により 4-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン臭化水素塩 1.90 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物の遊離塩基 400 mg 及び参考例 12 の表題化合物 553 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 856 mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 856 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により 表題化合物 307 mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.25 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.90-2.44 (5H, m), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.89-4.20 (13H, m), 4.46-4.75 (3H, m), 10.10 (2H, brs), 12.15 (1H, brs).

実施例 290

3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-クロロベンゾイルクロリド 1.40 μL と 1-ベンジルオキシカルボニルイソニコチン酸ヒドラジド [実施例 289 (2) の生成物] 3.00 g を用い、実施例 289 (3) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン 1.26 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.26 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により 4-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン臭化水素塩 1.09 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物の遊離塩基 55.6 mg 及び参考例 12 の表題化合物 53.0 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-{4-クロロフェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 92.2 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 89.6 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 73.9 mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.06-2.48 (5H, m), 2.90-4.15 (13H, m), 4.48-4.98 (3H, m), 7.69 (2H, d, J=7.4 Hz), 8.01 (2H, d, J=7.4 Hz), 9.14 (1H, brs), 10.92 (1H, brs), 12.25 (1H, brs).

実施例 291

3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(3-ピリジル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ニコチン酸クロリド 1.40 g 及び実施例 289 (2) の生成物 2.08

gを用い、実施例289(3)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-(3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン0.48gを白色固体として得た。

(2)上記化合物477mgを用い、実施例232(5)と同様の手法により4-[5-(3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン臭化水素塩435mgを白色固体として得た。

(3)上記化合物の遊離塩基256mg及び参考例12の表題化合物320mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-{3-ピリジル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアソリジン425mgを白色粉末として得た。

(4)上記化合物425mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物430mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 2.18-2.45(5H, m), 2.95-4.15(13H, m), 4.48-4.77(3H, m), 7.69(1H, dd, J=8.2, 5.1Hz), 8.40-8.47(1H, m), 8.82-8.85(1H, m), 9.12(1H, brs), 9.18(1H, s), 10.88(1H, brs), 12.20(1H, brs).

実施例292

3-((2S,4S)-4-[4-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアソリジン・3塩酸塩の合成

(1)イソニコチン酸クロリド1.36gと実施例289(2)の生成物2.02gを用い、実施例289(3)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン0.287gを白色固体として得た。

(2)上記化合物287mgを用い、実施例232(5)と同様の手法により4-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリ

ジン臭化水素塩 211 mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物の遊離塩基 124 mg 及び参考例 12 の表題化合物 157 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-{4-ピリジル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 269 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物を 268 mg 用い、実施例 257 (3) と同様の手法により 表題化合物 242 mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.10-2.46 (5H, m), 2.92-4.08 (13H, m), 4.48-4.72 (3H, m), 7.97 (2H, brs), 8.85-8.87 (2H, m), 9.13 (1H, brs), 10.55 (1H, brs), 11.97 (1H, brs) .

実施例 293

3- { (2S, 4S) -4-[4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3- [(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン [実施例 286 (1) の生成物] 1.01 g をメタノール 10 mL 及び水 10 mL に溶解し、氷冷下 1 mol/L 水酸化ナトリウム 3.54 mL を加え、室温にて 3 時間攪拌した。メタノールを減圧下で留去し、残渣に希塩酸を加え pH を 7 とし、析出した固体を濾取することにより 3- [(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-カルボキシルピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 650 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 650 mg、HOBt 290 mg 及び EDC の塩酸塩 362 mg を DMF 15 mL に懸濁させ、ヒドラジン-水和物 114 μL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。DMF を減圧下で留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン50 mL及びピリジン5 mLに溶解し、氷冷下トリホスゲン190 mgを加え、室温にて2日間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン104 mgを白色固体として得た。

(3) 上記化合物104 mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物80 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.82-2.32 (5H, m), 2.80-4.10 (13H, m), 4.47-4.72 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.41 (1H, brs), 11.86 (1H, brs), 12.21 (1H, brs)。

実施例294

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例289(2)の生成物7.46 gをテトラヒドロフラン200 mL及びピリジン20 mLに懸濁させ、氷冷下トリホスゲン3.0 gのテトラヒドロフラン20 mL溶液を加え、室温にて18時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン5.92 gを油状物として得た。

(2) 上記化合物1.02 gをDMF15 mLに溶解し、炭酸カリウム0.70 g及びヨウ化メチル320 μL を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水

で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン0.900gを油状物として得た。

(3) 上記化合物894mgを用い、実施例232(5)と同様の手法のより生成した臭化水素塩に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン352mgを淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物352mg及び参考例12の表題化合物550mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン]}-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン402mgを白色固体として得た。

(5) 上記化合物402mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物375mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.90-2.32 (5H, m), 2.85-4.05 (13H, m), 3.29 (3H, s), 4.47-4.72 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 11.92 (1H, brs).

実施例295

3-{(2S,4S)-4-[4-(4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン]}-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン [実施例294(1)の生成物] 1.84g及びブロモ酢酸メチル670μLを用い、実施例294(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール

ー２－イル) ビベリジン 2.28 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.26 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により生成した臭化水素塩に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより 4-(4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) ビベリジン 1.20 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 1.20 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.24 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) ビベリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 1.41 g を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 904 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 877 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.90-2.32 (5H, m), 2.90-4.10 (13H, m), 3.57 (3H, s), 4.47-4.74 (3H, m), 4.64 (2H, s), 9.10 (1H, brs), 10.73 (1H, brs), 12.20 (1H, brs).

実施例 296

3-((2S,4S)-4-{4-[4-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] ビベリジン}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例 294 (1) の生成物 930 mg 及び 4-(2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 685 mg を用い、実施例 294 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] ビベリジン 720 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 696 mg を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により生

成した臭化水素塩に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより4-[4-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピベリジン328mgを油状物として得た。

(3) 上記化合物318mg及び参考例12の表題化合物322mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[4-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピベリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン606mgを油状物として得た。

(4) 上記化合物606mgを用い、実施例258(2)と同様の手法により表題化合物522mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.36 (5H, m), 2.90-4.15 (25H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.64 (1H, brs), 11.54 (1H, brs), 11.83 (1H, brs), 12.02 (1H, brs).

実施例297

3-(2S,4S)-4-{4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル)-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピベリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例294(1)の生成物0.932g及び3-ピコリルクロリド塩酸塩0.605gを用い、実施例294(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル)-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピベリジン1.06gを油状物として得た。

(2) 上記化合物1.01gを用い、実施例232(5)と同様の手法により生成した臭化水素塩に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル

) -4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピベリジン
0.17 gを淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物170 mg及び参考例12の表題化合物187 mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン236 mgを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物236 mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物204 mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.98-2.36 (5H, m), 2.93-4.05 (13H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 5.08 (2H, s), 7.86-7.89 (1H, m), 8.30-8.32 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.85 (1H, s), 9.10 (1H, brs), 10.90 (1H, brs), 12.22 (1H, brs).

実施例298

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) イソニベコチン酸アミド19.4 g及びトリエチルアミン42 mLをジクロロメタン500 mLに溶解し、氷冷下ベンジルオキシクロロカーボネート24 mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-カルバモイルピベリジン33.3 gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物33.3 g及びイミダゾール17.3 gをピリジン350 mLに溶解し、氷冷下オキシ塩化リン47 mLを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジン20.6gを微黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物1.42gをN-メチル-2-ピロリドン60mLに溶解し、アジ化ナトリウム1.13g及びトリエチルアミン塩酸塩1.24gを加え、150℃にて6時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を加えてpHを1とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄し、水層を濃塩酸でpHを1とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸6mLとtert-ブタノール0.900g及び濃硫酸0.16mLを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2.5mol/L水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をHPLCにより精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン140mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物140mgをエタノール10mLに溶解し、10%パラジウム/炭素100mgの存在下、1気圧の水素下室温にて4時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン85mgを白色固体として得た。

(5) 上記化合物85mg及び参考例12の表題化合物117mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブチシカルボニル-4-[4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン192mgを白色粉末として得た。

(6) 上記化合物192mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物113mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.67 (9H, s), 1.95-2.30 (5H, m), 2.92-4.10 (13H, m), 4.40-

4. 73 (3H, m).

実施例 299

3-(2S, 4S)-4-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) イソニペコチン酸 19.0 g を水 150 mL 及び 1, 4-ジオキサン 30 mL に溶解し、氷冷下 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 150 mL 及び二炭酸ジ-tert-ブチル 35.3 g を加え、室温にて 3 日間攪拌した。1, 4-ジオキサンを減圧留去し、残渣に 5% 硫酸水素カリウムを加え、析出した固体を濾取することにより、1-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸 33.0 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.63 g、HOBt 2.11 g 及び EDC の塩酸塩 2.64 g を DMF 50 mL に溶解し、p-アニシジン 1.41 g を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 1-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸 4-メトキシフェニルアミド 2.84 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.06 g をテトラヒドロフラン 30 mL に溶解し、トリメチルシリルアジド 845 μ L とトリフェニルホスフィン 1.66 g 及び 40% アゾジカルボン酸ジイソプロピル/トルエン溶液 3.20 g を加え、室温にて 23 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣を HPLC により精製することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジン 0.514 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 514 mg をジクロロメタン 10 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 3 mL を加え、5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジン 260 mg を油状物として得た。

(5) 上記化合物 260mg 及び参考例 12 の表題化合物 295mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 427mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 424mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 301mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.95-2.35 (5H, m), 2.87-3.95 (13H, m), 3.87 (3H, s), 4.46-4.73 (3H, m), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8Hz), 9.10 (1H, brs), 10.70 (1H, brs), 12.02 (1H, brs).

実施例 300

3-((2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-3-ベンゾフラニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 4-(5-クロロ-3-ベンゾフラニル)ピペリジン 380mg 及び参考例 12 の表題化合物 404mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-クロロ-3-ベンゾフラニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 697mg を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 697mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 182mg を褐色粉末として得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.00-2.40 (5H, m), 2.90-4.14 (13H, m), 4.49-4.74 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 7.61 (1H, d, J=8.7Hz), 7.94 (1H, s), 7.99 (1H, s), 9.22 (1H, brs), 10.71 (1H, brs), 12.11 (1H, brs).

実施例 301

3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) エタノール160 mLとクロロホルム180 mLの混合溶液に、氷冷下塩化アセチル180 mLを滴下した。30分間攪拌後、氷冷下1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジン [実施例298(2)の生成物] 20.6 gのクロロホルム180 mL溶液を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(エトキシカルボンイミドイル) ピペリジン塩酸塩28.7 gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物2.88 g及び1, 2-フェニレンジアミン1.19 gをエタノール50 mLに溶解し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に0.5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を0.2 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-ベンズイミダゾリル) ピペリジン2.61 gを淡褐色固体として得た。

(3) 上記化合物2.50 gをメタノール50 mLに溶解し、10%パラジウム/炭素500 mgの存在下、1気圧の水素下室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより4-(2-ベンズイミダゾリル) ピペリジン1.50 gを淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物332 mg及び参考例12の表題化合物450 mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン434 mgを黄色固体として得た：¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.36 (4.5H, s), 1.40 (4.5H, s), 1.75-2.32 (7H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.75-4.15 (10H, m), 4.38-4.82 (3H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, brs), 7.68 (1H,

brs), 10.74 (1H, brs)。

(5) 上記化合物 430mg をエタノール 4mL に溶解し、4.1mol/L 塩酸-エタノール 2.2mL を加え、室温下 13 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 318mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.20-2.57 (5H, m), 2.95-4.07 (13H, m), 4.47-4.79 (3H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 7.74-7.83 (2H, m), 9.14 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.18 (1H, brs)。

実施例 302

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(エトキシカルボニイミドイル)ピペリジン塩酸塩 [実施例 301 (1) の生成物] 2.87g 及び 3, 4-ジアミノベンゾニトリル [実施例 231 (1) の生成物] 1.46g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン 2.11g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.11g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン 1.44g を黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物 498mg 及び参考例 12 の表題化合物 601mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 463mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 459mg に 4mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 2.5mL を加え、室温下 10 日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 412mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.17–2.60 (5H, m), 2.95–4.10 (13H, m), 4.45–4.79 (3H, m), 5.7 (1H, brs), 7.73 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.21 (1H, s), 9.13 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

実施例303

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(2) 実施例301(1)の生成物2.87g及び4-フルオロ-1, 2-フェニレンジアミン [実施例233(1)の生成物] 1.38gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピベリジン2.72gを黄色固体として得た。

(2) 上記化合物2.71gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピベリジン1.84gを茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物488mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン505mgを淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物501mgをエタノール5.5mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール3.7mLを加え、室温下3日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物391mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.17–2.55 (5H, m), 2.93–4.10 (13H, m), 4.45–4.78 (3H, m), 7.30–7.41 (1H, m), 7.60 (1H, dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=8.9, 4.5\text{Hz}$), 9.14 (1H, brs), 10

. 96 (1H, brs), 12.16 (1H, brs).

実施例304

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例301(1)の生成物1.29g及び3-アミノ-4-メチルアミノベンゾニトリル0.61gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピベリジン1.03gを淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物1.03gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピベリジン0.549gを黄色固体として得た。

(3) 上記化合物396mg及び参考例12の表題化合物450mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン316mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物313mgを酢酸エチル1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物298mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.13-2.43 (5H, m), 2.97-3.35 (5H, m), 3.42-4.07 (13H, m), 4.47-4.90 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19 (1H, s), 9.14 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

実施例305

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリ

ジン・3 塩酸塩の合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.87g及び4-フルオロ-N1-メチル-1,2-フェニレンジアミン〔実施例238(1)の生成物〕1.30gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン2.83gを茶褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物2.83gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.65gを褐色固体として得た。

(3) 上記化合物513mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン377mgを淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物373mgを酢酸エチル1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3.8mLを加え、室温下12時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物226mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.18-2.43 (5H, m), 2.97-3.37 (5H, m), 3.60-4.09 (13H, m), 4.47-4.80 (4H, m), 7.39 (1H, t, J=8.7Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.7, 2.0Hz), 7.83-7.92 (1H, m), 9.14 (1H, brs), 10.95 (1H, brs), 12.14 (1H, brs)

実施例306

3-{(2S,4S)-4-[4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.50g及び2-アミノ-4-メチルフェノール1.60gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジル

オキシカルボニル-4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン2.01gを茶褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物2.00gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン1.21gを緑色固体として得た。

(3) 上記化合物0.714g及び参考例12の表題化合物0.901gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.47gを淡緑色固体として得た。

(4) 上記化合物1.47gを4.1mol/L塩酸-エタノール7mLに溶解し、室温下6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物0.601gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.52-1.65 (1H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.18 (4H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.64-3.03 (7H, m), 3.07 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.58-3.93 (3H, m), 4.38-4.68 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J=8.3, 1.3\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$) .

実施例307

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.96g及び2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェノール2.30gを用い、実施例301(2)と同様の手法により

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 2.68 g を褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.68 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 1.74 g を淡緑色油状物として得た。

(3) 上記化合物 0.892 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン]}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.56 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.47 g を 4.1 mol/L 塩酸-エタノール 7 mL に溶解し、室温下 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 0.034 g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.54-1.65 (1H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 2.03-2.24 (4H, m), 2.27-2.38 (1H, m), 2.71-3.14 (8H, m), 3.58-4.03 (3H, m), 4.41-4.72 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.14 (1H, s)。

実施例 308

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン]}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 5.92 g 及び 3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル 4.34 g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 5.44 g を微赤色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.02 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 1.40 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.858 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.48 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.47 g をメタノール 2 mL に溶解し、5.6 mol/L 塩酸-メタノール 2.5 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣を HPLC で精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 0.080 g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.56-1.67 (1H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 2.03-2.24 (4H, m), 2.32-2.43 (1H, m), 2.72-3.12 (8H, m), 3.48-3.73 (1H, m), 3.48-3.73 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.96-4.08 (1H, m), 4.42-4.72 (2H, m), 5.3 (1H, brs), 7.82 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 8.24 (1H, d, J=1.7 Hz)。

実施例 309

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 25.0 g 及び 3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸エチル 18.8 g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサ

ゾリル) ビベリジン 20.0 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 10.2 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ビベリジン 7.05 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 4.04 g 及び参考例 12 の表題化合物 4.03 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ビベリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 7.56 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 2.24 g をジクロロメタン 4 mL 及びトリフルオロ酢酸 2 mL に溶解し、室温で 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 1.18 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.65-2.45 (8H, m), 2.94-3.16 (9H, m), 3.63-3.98 (3H, m), 4.40 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.44-4.68 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=8.7$, 1.8 Hz), 8.39 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$).

実施例 310

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルボキシ-2-ベンズオキサゾリル) ビベリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ビベリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例 309 (3) の生成物] 4.51 g をエタノール 16 mL 及び水 8 mL に溶解し、水酸化リチウム-水和物 678 mg を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、1 mO

1/L塩酸を加えpHを7とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン3.45gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物786mgを用い、実施例167(2)と同様の手法により表塩化合物689mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.10-2.45 (5H, m), 2.88-4.12 (13H, m), 4.45-4.81 (3H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, dd, $J=8.7, 1.5\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 9.20 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 11.90 (1H, brs), 13.15 (1H, brs)。

実施例311

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルバモイル-2-ベンズオキサゾリル)ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例310(1)の生成物] 1.06gをテトラヒドロフラン5mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0.279mL及びクロロ炭酸イソブチル0.263mLを加え、室温で30分間攪拌した。反応液に7mol/Lアンモニア-メタノール溶液1mLを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルバモイル-2-ベンズオキサゾリル)ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン345mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 335mg をジクロロメタン 0.5 mL 及びトリフルオロ酢酸 0.5 mL に溶解し、室温で 7.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより表題化合物 75mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65–1.78 (1H, m), 1.95–2.47 (8H, m), 2.85–3.19 (8H, m), 3.62–3.75 (1H, m), 3.77–3.98 (2H, m), 4.47–4.67 (2H, m), 5.88 (1H, brs), 6.18 (1H, brs), 7.54 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=9.6, 1.5\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$).

実施例 312

3-(2S, 4S)-4-{4-[5-(N-メチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例 310 (1) の生成物 1.06g 及び 30% メチルアミン-エタノール溶液 1mL を用い、実施例 311 (1) と同様の手法により 3-(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[5-(N-メチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 0.725g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 669mg を用い、実施例 311 (2) と同様の手法により表題化合物 386mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.62–1.78 (1H, m), 1.92–2.38 (8H, m), 2.87–3.20 (11H, m), 3.63–3.74 (1H, m), 3.75–3.97 (2H, m), 4.47–4.67 (2H, m), 6.35 (1H, brs), 7.51 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$).

実施例 313

3-(2S, 4S)-4-{4-[5-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例310(1)の生成物1.36g及びジメチルアミン塩酸塩0.244gをDMFに溶解し、トリエチルアミン0.42mL、HOBT0.457g及びEDCの塩酸塩0.572gを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより3-(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[5-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン0.786gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物760mgを用い、実施例167(2)と同様の手法により表題化合物634mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.13-2.46 (5H, m), 2.84-4.10 (19H, m), 4.41-4.79 (3H, m), 7.43 (1H, dd, $J=1.5, 8.4\text{ Hz}$), 7.75-7.78 (2H, m), 9.18 (1H, brs), 10.63 (1H, brs), 12.05 (1H, brs)。

実施例314

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.88g及び3-アミノ-4-シアノフェノール1.47gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン2.43gを淡褐色粉末として得た。

(2) 上記化合物2.43gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン1.33gを茶褐色固体

として得た。

(3) 上記化合物 409 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 230 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 226 mg を酢酸エチル 1 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.1 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルから結晶化することにより表題化合物 869 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.53-1.65 (1H, m), 1.73-1.90 (2H, m), 2.04-2.24 (4H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.68-3.12 (8H, m), 3.60-3.98 (3H, m), 4.40-4.69 (2H, m), 7.84 (1H, dd, $J=8.4$, 1.4 Hz), 7.92 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=1.4$ Hz)。

実施例 315

3- { (2S, 4S) - 4-[4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 5.11 g 及び 3-アミノ-4-メトキシフェノール 2.72 g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジロキシカルボニル-4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 4.35 g を橙色油状物として得た。

(2) 上記化合物 4.25 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 2.47 g を赤茶褐色

固体として得た。

(3) 上記化合物 0.767g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メトキシ-2-ベンゾオキサゾリル) ピペリジノ] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.38g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.37g をエタノール 4mL に溶解し、4.1mol/L 塩酸-エタノール 6.5mL を加え、室温下 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール 10mL から結晶化することにより表題化合物 0.953g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.12-2.43 (5H, m), 2.90-4.07 (16H, m), 4.45-4.77 (3H, m), 6.97 (1H, dd, J=8.9, 2.5 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.9 Hz), 9.14 (1H, brs), 10.67 (1H, brs), 12.03 (1H, brs)。

実施例 316

3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-ベンゾチアゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 5.74g 及び 2-アミノチオフェノール 2.3mL を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 4-(2-ベンゾチアゾリル)-1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン 3.76g を黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 986mg 及びチオアニソール 1.0mL をトリフルオロ酢酸 10mL に溶解し、室温下 11 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-(2-ベンゾチアゾリル) ピペリジン 0.299g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 297mg 及び参考例 12 の表題化合物 409mg を用い、実

施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンゾチアゾリル)ピペリジノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン625mgを白色固体として得た:
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.82-2.06 (3H, m), 2.14-2.32 (4H, m), 2.39-2.52 (1H, m), 2.78-3.21 (6H, m), 3.32 (1H, t, J=10.0Hz), 3.63-4.12 (3H, m), 4.37-4.79 (3H, m), 7.35 (1H, t, J=7.8Hz), 7.46 (1H, t, J=7.8Hz), 7.86 (1H, d, J=7.8Hz), 7.97 (1H, d, J=7.8Hz)。

(4)上記化合物621mgを1.1mol/L塩酸-メタノール6mLに溶解し、室温下2日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール6mLから結晶化することにより表題化合物423mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.16-2.46 (5H, m), 2.94-3.36 (5H, m), 3.40-4.08 (8H, m), 4.47-4.78 (3H, m), 7.44 (1H, t, J=7.8Hz), 7.52 (1H, t, J=7.8Hz), 7.99 (1H, d, J=7.8Hz), 8.11 (1H, d, J=7.8Hz), 9.13 (1H, brs), 10.82 (1H, brs), 12.14 (1H, brs)。

実施例317

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1)実施例301(1)の生成物2.96g、2-アミノ-4-トリフルオロメチルチオフェノール塩酸塩2.99g及びトリエチルアミン1.8mLをエタノール60mLに溶解し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に0.5mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を0.5mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水

で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジン 1.75 g を淡黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.74 g を 30% 臭化水素-酢酸溶液 8 mL に溶解し、室温下 1 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル 10 mL を加え、析出した固体を濾取した。析出した固体に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジン 0.943 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.923 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.60 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.60 g を 4.1 mol/L 塩酸-エタノール 7 mL に溶解し、室温下 2 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 0.848 g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.52-1.65 (1H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 2.04-2.20 (4H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.67-3.23 (8H, m), 3.58-3.92 (3H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 8.31 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.4 Hz)。

実施例 318

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-フルオロ-3-ベンズ[d]イソキサ

ゾリル) ビベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン
・2塩酸塩の合成

(1) 4-(6-フルオロ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル) ビベリジン0.54g及び参考例12の表題化合物0.614gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-フルオロ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル) ビベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.01gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物1.00gを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物0.38gを白色粉末として得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.05-2.46 (5H, m), 2.92-4.20 (13H, m), 4.49-4.73 (3H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 9.10 (1H, brs), 10.60 (1H, brs), 12.22 (1H, brs)。

実施例319

3-{(2S, 4S)-4-{2-[(5-シアノ-2-ビリジル) アミノ]エチル} アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) N-(5-シアノ-2-ビリジル) エチレンジアミン0.656g及び参考例12の表題化合物1.20gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{2-[(5-シアノ-2-ビリジル) アミノ]エチル} アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.46gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物656mgを酢酸エチル4mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル4mLを加え、室温下12時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物666mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.03-2.19 (1H, m), 2.87

-2.98 (1H, m), 3.06 (1H, t, J=6.5 Hz), 3.10-3.25 (3H, m), 3.45-4.10 (7H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 6.67 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.76 (1H, dd, J=8.9, 2.2 Hz), 8.03 (1H, brs), 8.46 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.96 (1H, brs), 9.96 (2H, brs), 10.64 (1H, brs).

実施例320

3-[(2S, 4S) -4-(N-アセチル-N-{2-[(5-シアノ-2-ビリジル) アミノ]エチル} アミノ)-2-ビリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-{ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-{2-[(5-シアノ-2-ビリジル) アミノ]エチル} アミノ-2-ビリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例319 (1) の生成物] 800mgとトリエチルアミン0.42mLをジクロロメタン20mLに溶解し、氷冷下塩化アセチル0.18mLを加え、室温下で5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S) -4-(N-アセチル-N-{2-[(5-シアノ-2-ビリジル) アミノ]エチル} アミノ)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ビリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン786mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物380mgを酢酸エチル3mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1mLを加え、室温下3時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物314mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.95-2.10 (4H, m), 2.62-2.80 (1H, m), 3.00-3.90 (11H, m), 4.28-4.77 (4H, m), 6.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.95 (1H, brs), 8.35 (1H

, b r s) , 8 . 4 2 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 9 . 9 6 (1 H , b r s) .

なお、上記実施例で得られた化合物の構造を表 1 ～ 4 0 にまとめて示す。

表 1

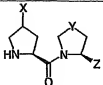











				
実施例番号	X	Y	Z	塩
1		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
2		CH ₂	CN	HCl
3		CH ₂	CN	2HCl
4		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
5		CH ₂	CN	HCl
6		CH ₂	CN	HCl
7		CH ₂	CN	HCl
8		CH ₂	CN	HCl
9		CH ₂	CN	HCl
10		CH ₂	CN	HCl
11		CH ₂	CN	HCl

表 2

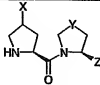










				
実施例番号	X	Y	Z	塩
1 2		CH ₂	CN	HCl
1 3		CH ₂	CN	HCl
1 4		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
1 5		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
1 6		CH ₂	CN	HCl
1 7		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
1 8		CH ₂	CN	2HCl
1 9		CH ₂	CN	2HCl
2 0		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
2 1		CH ₂	CN	2HCl

表 3

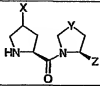











				
実施例番号	X	Y	Z	塩
2 2		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
2 3		CH ₂	CN	HCl
2 4		CH ₂	CN	HCl
2 5		CH ₂	CN	HCl
2 6		CH ₂	CN	HCl
2 7		CH ₂	CN	HCl
2 8		CH ₂	CN	2HCl
2 9		CH ₂	CN	2HCl
3 0		CH ₂	CN	2HCl
3 1		CH ₂	CN	2HCl
3 2		CH ₂	CN	2HCl

表 4


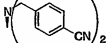





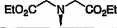



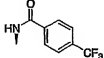
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
3 3		CH ₂	CN	2HCl
3 4		CH ₂	CN	3CF ₃ CO ₂ H
3 5		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
3 6		CH ₂	CN	2HCl
3 7		CH ₂	CN	2HCl
3 8		CH ₂	CN	2HCl
3 9		CH ₂	CN	2HCl
4 0		CH ₂	CN	HCl
4 1		CH ₂	CN	HCl
4 2		CH ₂	CN	HCl
4 3		CH ₂	CN	HCl

表 5

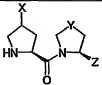
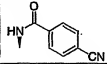





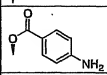


				
実施例番号	X	Y	Z	塩
4 4		CH ₂	CN	HCl
4 5		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
4 6		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
4 7		CH ₂	CN	2HCl
4 8		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
4 9		CH ₂	CN	2HCl
5 0		CH ₂	CN	2HCl
5 1		CH ₂	CN	2HCl
5 2		CH ₂	CN	2HCl
5 3	NH ₂	S	H	2HCl

表 6

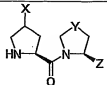











				
実施例番号	X	Y	Z	塩
5 4		S	H	HCl
5 5		S	H	HCl
5 6		S	H	HCl
5 7		S	H	HCl
5 8		S	H	2HCl
5 9		S	H	HCl
6 0		S	H	HCl
6 1		S	H	HCl
6 2		S	H	2HCl
6 3		S	H	2HCl
6 4		S	H	2HCl

表 7

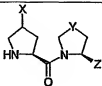
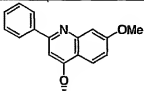








				
実施例番号	X	Y	Z	塩
65		S	H	3HCl
66		S	H	-
67		S	H	-
68		S	H	2HCl
69		S	H	HCl
70		S	H	2HCl
71		S	H	2HCl
72		S	H	HCl
73		S	H	2HCl

表 8

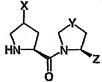






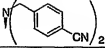

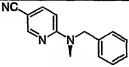


				
実施例番号	X	Y	Z	塩
74		S	H	2HCl
75		S	H	2HCl
76		S	H	HCl
77		S	H	HCl
78		S	H	2HCl
79		S	H	2HCl
80		S	H	2HCl
81		S	H	3HCl
82		S	H	HCl
83		S	H	HCl
84		S	H	2HCl

表 9

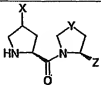





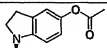
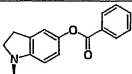



				
実施例番号	X	Y	Z	塩
85		CH ₂	H	2HCl
86		S	H	HCl
87		S	H	2HCl
88		S	H	2HCl
89		S	H	2HCl
90		S	H	2HCl
91		S	H	2HCl
92		S	H	2HCl
93		S	H	HCl
94		S	H	HCl

表 10

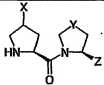




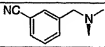
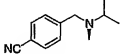
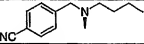
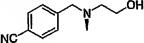
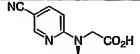
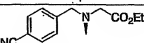
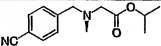
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
95		S	H	HCl
96		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
97		S	H	2HCl
98		S	H	HCl
99		S	H	2HCl
100		S	H	2HCl
101		S	H	2HCl
102		S	H	2HCl
103		S	H	CF ₃ CO ₂ H
104		S	H	2HCl
105		S	H	2HCl

表 1 1


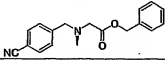
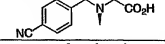
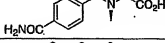
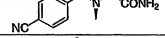
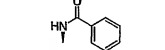
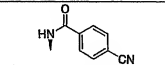
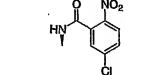
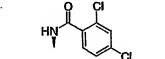
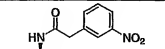
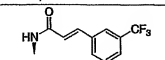
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
106		S	H	2HCl
107		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
108		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
109		S	H	2HCl
110		S	H	-
111		S	H	HCl
112		S	H	HCl
113		S	H	HCl
114		S	H	HCl
115		S	H	HCl

表 1 2


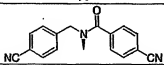
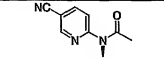



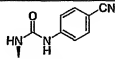


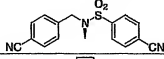

				
実施例番号	X	Y	Z	塩
116		S	H	HCl
117		S	H	HCl
118		S	H	CF ₃ CO ₂ H
119		S	H	CF ₃ CO ₂ H
120		S	H	CF ₃ CO ₂ H
121		S	H	-
122		S	H	HCl
123		S	H	HCl
124		S	H	HCl
125		S	H	2HCl

表 1 3

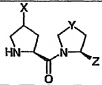




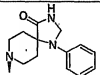


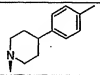

				
実施例番号	X	Y	Z	塩
126		S	H	2HCl
127		S	H	2HCl
128		S	H	3HCl
129		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
130		S	H	2HCl
131		S	H	2HCl
132		S	H	2HCl
133		S	H	2HCl
134		S	H	2HCl

表 14

実施例番号	X	Y	Z	塩
135		S	H	2HCl
136		S	H	2HCl
137		S	H	2HCl
138		S	H	2HCl
139		S	H	2HCl
140		S	H	2HCl
141		S	H	2HCl
142		S	H	2HCl

表 15


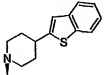


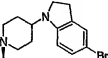


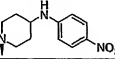
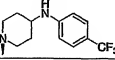
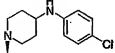
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
143		S	H	2HCl
144		S	H	3HCl
145		S	H	2HCl
146		S	H	3HCl
147		S	H	2HCl
148		S	H	3HCl
149		S	H	3HCl
150		S	H	3HCl
151		S	H	3HCl

表 1 6

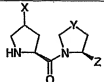
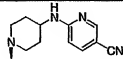



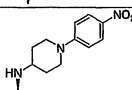
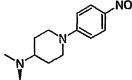
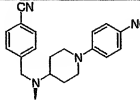

				
实施例番号	X	Y	Z	塩
152		S	H	3HCl
153		S	H	3HCl
154		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
155		S	H	2HCl
156		S	H	3HCl
157		S	H	2HCl
158		S	H	2HCl
159		S	H	3HCl

表 17

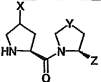




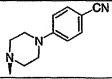
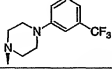
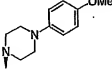
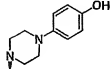
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
160		S	H	3HCl
161		CH ₂	H	3HCl
162		S	H	3HCl
163		S	H	3HCl
164		S	H	3HCl
165		S	H	3HCl
166		S	H	3HCl
167		S	H	3HCl

表 18



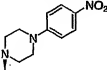






				
実施例番号	X	Y	Z	塩
168		S	H	2HCl
169		S	H	3HCl
170		S	H	3HCl
171		S	H	2HCl
172		S	H	3HCl
173		S	H	3HCl
174		S	H	3HCl
175		S	H	3HCl

表 1 9

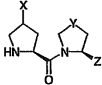
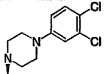
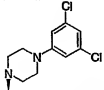
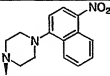


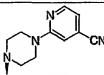
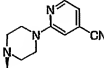
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
176		S	H	3HCl
177		S	H	3HCl
178		S	H	2HCl
179		S	H	3HCl
180		S	H	3HCl
181		S	H	3HCl
182		CH ₂	H	3HCl

表 2 0


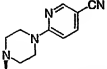
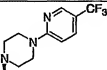
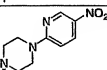
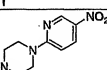
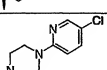
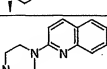
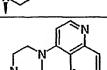
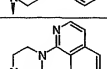
				
实施例番号	X	Y	Z	塩
183		S	H	3HCl
184		S	H	2HCl
185		S	H	2HCl
186		CH ₂	H	3HCl
187		S	H	3HCl
188		S	H	3HCl
189		S	H	3HCl
190		S	H	3HCl

表 2 1

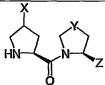

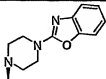
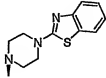
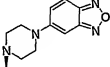
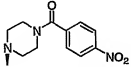
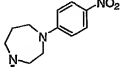

				
実施例番号	X	Y	Z	塩
191		S	H	2HC
192		S	H	3HCl
193		S	H	3HCl
194		S	H	2HC
195		S	H	2HC
196		S	H	2HCl
197		S	H	3HCl

表 2 2

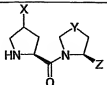




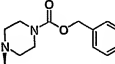
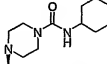
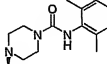
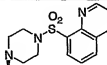
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
198		S	H	3HCl
199		S	H	2HCl
200		S	H	2HCl
201		S	H	2HCl
202		S	H	2HCl
203		S	H	2HCl
204		S	H	2HCl
205		S	H	3HCl

表 2 3

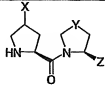
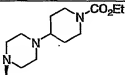
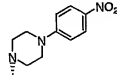
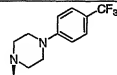
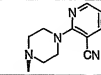
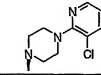
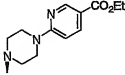
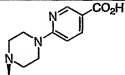
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
206		S	H	4HCl
207		S	H	2HCl
208		S	H	3HCl
209		S	H	3HCl
210		S	H	3HCl
211		S	H	3HCl
212		S	H	3HCl

表 2 4

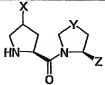
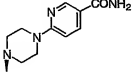
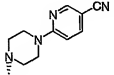
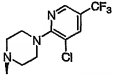
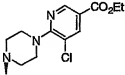
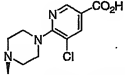
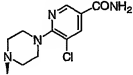
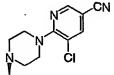
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
213		S	H	3HCl
214		S	H	3HCl
215		S	H	3HCl
216		S	H	3HCl
217		S	H	3HCl
218		S	H	3HCl
219		S	H	3HCl

表 2 5

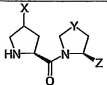
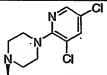

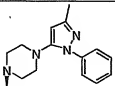

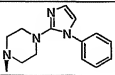
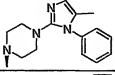
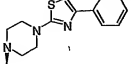
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
220		S	H	3HCl
221		S	H	3HCl
222		S	H	3HCl
223		S	H	3HCl
224		S	H	3HCl
225		S	H	3HCl
226		S	H	3HCl

表 2 6

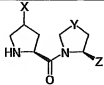
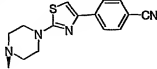
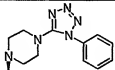
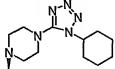
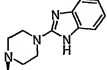
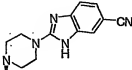
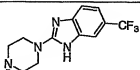
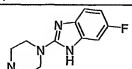
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
227		S	H	3HCl
228		S	H	3HCl
229		S	H	3HCl
230		S	H	2HCl
231		S	H	3HCl
232		S	H	3HBr
233		S	H	3HBr

表 2 7

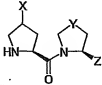
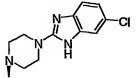
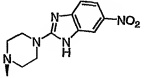
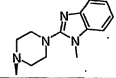
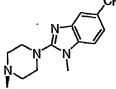
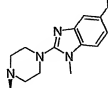
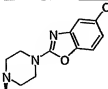
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
234		S	H	3HBr
235		S	H	3HCl
236		S	H	3HCl
237		S	H	3HCl
238		S	H	3HCl
239		S	H	2HCl

表 2 8

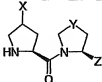
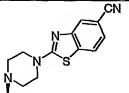
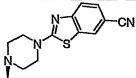
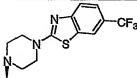
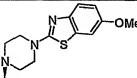
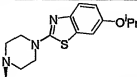
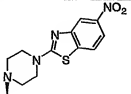
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
240		S	H	2HCl
241		S	H	2HCl
242		S	H	2HCl
243		S	H	3HCl
244		S	H	3HCl
245		S	H	2HCl

表 2 9

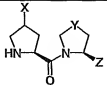
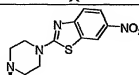
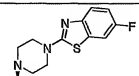
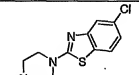
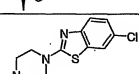
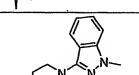
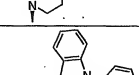
				
实施例番号	X	Y	Z	塩
246		S	H	2HCl
247		S	H	2HCl
248		S	H	3HCl
249		S	H	3HCl
250		S	H	3HCl
251		S	H	3HCl

表 3-0

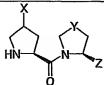





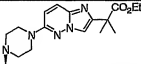
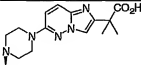
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
252		S	H	3HCl
253		S	H	3HCl
254		S	H	3HCl
255		S	H	1.5(CO ₂ H) ₂
256		S	H	3HCl
257		S	H	3HCl
258		S	H	3HCl

表 3 1

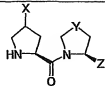


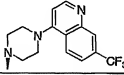



				
実施例番号	X	Y	Z	塩
259		S	H	3HCl
260		S	H	2HCl
261		S	H	2HCl
262		S	H	3HCl
263		S	H	3HCl
264		S	H	3HCl

表 3 2

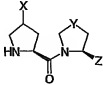

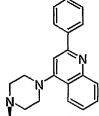

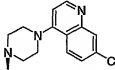
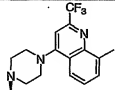
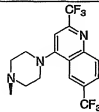
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
265		S	H	3HCl
266		S	H	3HCl
267		S	H	3HCl
268		S	H	3HCl
269		S	H	2HCl
270		S	H	2HCl

表 3 3

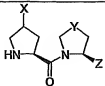
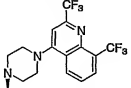
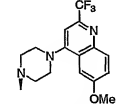
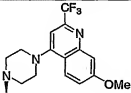
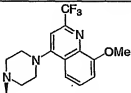
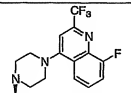
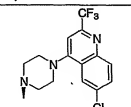
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
271		S	H	2HCl
272		S	H	3HCl
273		S	H	2HCl
274		S	H	2HCl
275		S	H	2HCl
276		S	H	2HCl

表 3 4

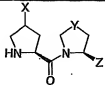
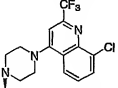
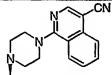
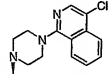
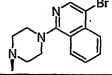
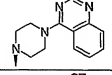
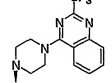
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
277		S	H	2HCl
278		S	H	3HCl
279		S	H	3HCl
280		S	H	3HCl
281		S	H	3HCl
282		S	H	-

表 3 5

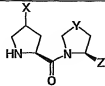
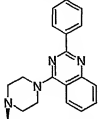
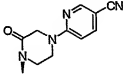
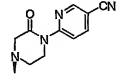

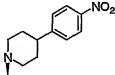

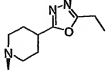
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
283		S	H	3HCl
284		S	H	2HCl
285		S	H	2HCl
286		S	H	2HCl
287		S	H	2HCl
288		S	H	2HCl
289		S	H	2HCl

表 3 6

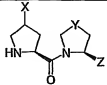
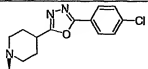
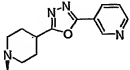
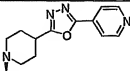
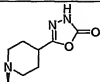
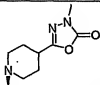
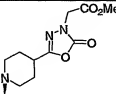
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
290		S	H	2HCl
291		S	H	3HCl
292		S	H	3HCl
293		S	H	2HCl
294		S	H	2HCl
295		S	H	2HCl

表 3 7

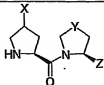
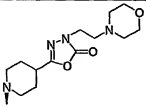
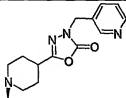
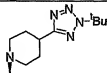
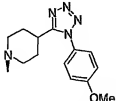
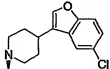
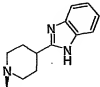
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
296		S	H	3HCl
297		S	H	3HCl
298		S	H	2HCl
299		S	H	2HCl
300		S	H	2HCl
301		S	H	3HCl

表 3 8

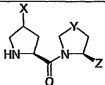
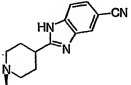
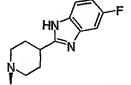
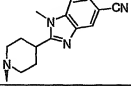
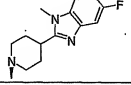
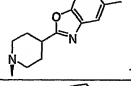
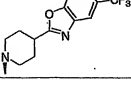
				
实施例番号	X	Y	Z	塩
302		S	H	3HCl
303		S	H	3HCl
304		S	H	3HCl
305		S	H	3HCl
306		S	H	-
307		S	H	-

表 3 9

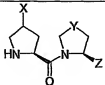
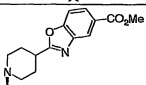
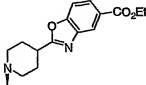
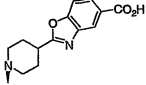
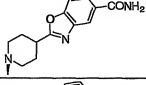
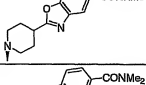
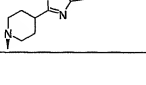
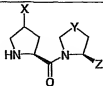
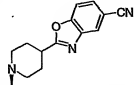
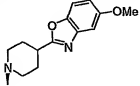
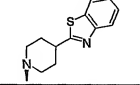
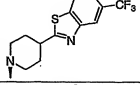
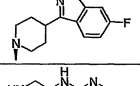
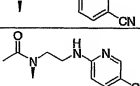
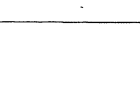
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
308		S	H	-
309		S	H	-
310		S	H	2HCl
311		S	H	-
312		S	H	-
313		S	H	2HCl

表 4 0

				
実施例番号	X	Y	Z	塩
314		S	H	-
315		S	H	2HCl
316		S	H	2HCl
317		S	H	-
318		S	H	2HCl
319		S	H	3HCl
320		S	H	2HCl

本発明の化合物は以下に示す実験例 1 により、強力な DPP-IV 阻害活性を示した。

実験例 1 (血漿 DPP-IV 阻害活性)

蛍光アッセイ法により、ヒト及びラットの血漿 DPP-IV 阻害活性を測定した。DPP-IV 特異的な蛍光基質として Gly-Pro-MCA (ペプチド研) を用い、種々濃度の被験物質を含む下記組成の反応液を室温で 60 分間インキュベーションし、計測 (SPECTRA FLUOR、TECAN 社) される蛍光強度 (Excitation 360 nm/Emission 465 nm) を DPP-IV 活性とした。

ラットあるいはヒト血漿 (10 倍希釈液)	20 μ L/ウェル
蛍光基質 (100 μ mol/L)	20 μ L/ウェル
被験物質	20 μ L/ウェル
緩衝液 (0.003% Brij-35 含有 PBS)	140 μ L/ウェル
全量	200 μ L/ウェル

溶媒添加群に対する阻害率を算出し、 IC_{50} 値をロジスティック解析により求めた。

以上の方法により求めた本発明の血漿 DPP-IV 阻害活性の IC_{50} 値を下表に示す。

実施例化合物番号	ヒト血漿 DPP-IV	ラット血漿 DPP-IV
	阻害活性 IC_{50} (nM)	阻害活性 IC_{50} (nM)
5	0.18	0.17
12	0.13	0.15
20	0.54	0.41
24	0.51	0.64
29	0.30	0.22
39	1.1	0.55

88	4.8	6.1
99	6.8	9.4
143	1.5	2.1
186	3.7	4.2
189	0.95	1.0
212	0.45	0.75
242	0.33	0.34
279	0.73	0.79
296	1.1	1.9
303	0.61	1.1

なお、以下に示すように、特表平9-509921号公報の化合物及びWO99/61431号公報の化合物の血漿DPP-IV阻害活性は十分ではない。

公知化合物	ヒト血漿DPP-IV 阻害活性 IC ₅₀ (nM)
(S)-2-シアノ-1-L-プロリルピロリジン ・塩酸塩	2.9
3-L-プロリル-1, 3-チアゾリジン	538

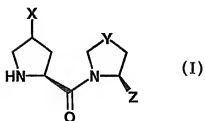
産業上の利用可能性

以上の実験例及び各種の薬理実験から、本発明化合物は、強力なDPP-IV阻害活性を示し、糖尿病の予防、治療、又は、肥満の予防、治療に有用であるほか、HIV感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患の予防、治療等に有用である。

本発明は、日本で出願された特願2000-243217及び特願2000-400296を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



〔式中、Xは $-NR^1R^2$ (R^1 、 R^2 は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよく、また、このスピロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-NR^3COR^4$ (R^3 、 R^4 は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$ (R^5 、 R^6 、 R^7 は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は R^6 、 R^7 は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよい。)、 $-NR^8SO_2R^9$ (R^8 、 R^9 は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-OR^{10}$ 又は $-OCOR^{11}$ (R^{10} 、 R^{11} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロア

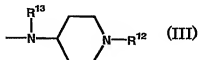
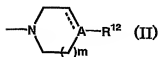
ルキラルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、

Yは CH_2 、 $\text{CH}-\text{OH}$ 、S、 $\text{S}=\text{O}$ 又は SO_2 を示し、

Zは水素原子又はシアノを示す。

なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]で示されるL-ブロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

2. 一般式 (I) のXが下式



〔式中、

は単結合又は二重結合を示し、

R^{12} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{COR}^{17}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$ (R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なっていてもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は R^{14} と R^{15} 、 R^{19} と R^{20} はそれぞれ互いに結合して1~2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が結合していてもよい。)を示し、

R^{13} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示し、

mは1又は2を示し、

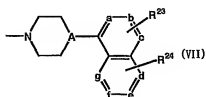
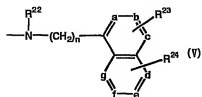
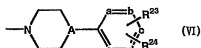
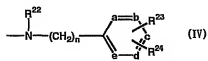
Aは炭素原子又は窒素原子を示す。

ただし、i) Aが炭素原子を示す場合、Aは水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。また、ii) Aが窒素原子を示す場合、

は単結合を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル及びヘテロサイクルはそれぞれ置換基を有していてもよい。〕から選ばれる置換基である請求項1に記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

3. 一般式(I)のXが下式



〔式中、 R^{22} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示し、

R^{23} 、 R^{24} は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{25}R^{26}$ 、 $-NHSO_2R^{27}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-COOR^{29}$ 、 $-CONHSO_2R^{30}$ 、 $-SO_2OR^{31}$ 、 $-SO_2R^{32}$ 又は $-CONR^{33}R^{34}$ (R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 及び R^{34} は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、ア

ルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は R^{25} と R^{26} 、 R^{33} と R^{34} はそれぞれ互いに結合して 1～2 個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)を示し、

a、b、c、d、e、f、g は全て炭素原子であるか、又は、いずれか 1 つ又は 2 つが窒素原子で残りが炭素原子を示し、

n は 0、1、2 又は 3 を示し、

A は炭素原子又は窒素原子を示す。

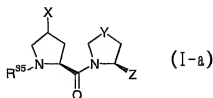
ただし、A が炭素原子を示す場合、A は水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。

なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。) から選ばれる置換基で示される請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の L-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

4. 一般式 (I) において X の結合している不斉炭素が S 配置で表され、X が式 (VI) 又は (VII) の基であり、 R^{23} 、 R^{24} がそれぞれ同一又は異なってニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロゲン又はハロアルキルであり、Y が硫黄原子であり、Z が水素原子である請求項 1 から 3 のいずれかに記載の L-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

5. 一般式 (I) において X が水酸基、置換基を有していてもよいフェニルアミノ、置換基を有していてもよい 2-ピリジルアミノ、置換基を有していてもよい 3-ピリダジニルアミノ、置換基を有していてもよい 2-ピリミジニルアミノであり、X の結合している不斉炭素が S 配置で表される請求項 1 に記載の L-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

6. 一般式 (I-a)

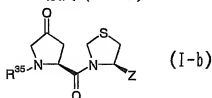


〔式中、Xは $-\text{NR}^1\text{R}^2$ (R^1 、 R^2 は同一又は異なっているいてもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよく、またこのヘテロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-\text{NR}^3\text{COR}^4$ (R^3 、 R^4 は同一又は異なっているいてもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^6\text{R}^7$ または $-\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ (R^5 、 R^6 、 R^7 は同一又は異なっているいてもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は R^6 、 R^7 は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)、又は $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ (R^8 、 R^9 は同一又は異なっているいてもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。))を示し、YはCH₂、CH-OH、S、S=O又はSO₂を示し、Zは水素原子又はシアノを示し、 R^{35} は $-\text{COR}^{41}$ (R^{41} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。))又は $-\text{COOR}^{42}$ (R^{42} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。))を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シク

ロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

で表される化合物。

7. 一般式 (I-b)



〔式中、Zは水素原子又はシアノを示し、 R^{35} は $-COR^{41}$ (R^{41} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-COOR^{42}$ (R^{42} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。〕で表される化合物。

8. 請求項1～5のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩と薬理学上許容しうる担体とを含有する医薬組成物。

9. 請求項1～5のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IV阻害薬。

10. 請求項1～5のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤。

11. 前記疾患が糖尿病、肥満、HIV感染、糖転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患によるものである請求項10に記載の治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06906

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. ⁷ C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04, A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551, A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl. ⁷ C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04, A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551, A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/61431 A (Probiolog Gesellschaft für Arzneimittelforschung mbH), 02 December, 1999 (02.12.99), the whole document & EP 1082314 A	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 03 September, 2001 (03.09.01)		Date of mailing of the international search report 18 September, 2001 (18.09.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告

国際出版番号 PCT/JPO1/06906

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04, A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551, A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04, A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551, A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/61431 A (ブパイットラグ ゲゼルシャフト) 2. 12 月. 1999 (02. 12. 99) 文献全体 & EP 108 2314 A	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に係る発明を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 09. 01

国際調査報告の発送日

18.09.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

電話番号 03-3581-1101 内線 3492